

先天性代謝異常症の 新生児スクリーニング成績

東京都予防医学協会検査研究センター検査二部

はじめに

東京都予防医学協会(以下「本会」)は、1974年(昭和49年)から現東京産婦人科医会の協力を得て、新生児のろ紙血液を用いた本スクリーニングを検査費受検者負担で開始した。当初はフェニルケトン尿症とホモシスチン尿症の2疾患についてスクリーニングを行っていたが、その後メープルシロップ尿症、ガラクトース血症およびヒスチジン血症の3疾患についても実施することになった。

1977年にはこの新生児スクリーニング費用が公費化され、都道府県、政令市を実施主体として全国的に実施されるようになったが、1993(平成5)年からヒスチジン血症がスクリーニング対象疾患から除かれた。

本会は東京都衛生局(現福祉保健局)の委託を受け、はじめは都立病産院以外の都内の病産院で出生した新生児(都内全出生児のおよそ90%)について本症のスクリーニングを実施してきたが、2000年からは都立病産院で出生した新生児についても都の委託を受けてスクリーニングを実施することになり、現在に至っている。

本稿では、2007年度の本症スクリーニングの実施状況とその成績等について報告する。

スクリーニング方法

現在、本会で実施している先天性代謝異常症のスクリーニング対象疾患はフェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症およびガラク

トース血症の4疾患で、その主な症状を表1に示した。

スクリーニング対象は都内の病産院で出生した新生児である。生後5~7日(生まれた日を1日とした場合)の間に踵から採血して得られた乾燥ろ紙血液を検体とし、各病産院から本会代謝異常検査センター宛に郵送された検体の採血状態、生まれてから採血日までの日数などを確認してから検査を行っている。

検査方法は2006年度と同様で、初回採血検体の検査方法と陽性基準値(カットオフ値)をそれぞれ表2、表3に示した。アミノ酸代謝異常症の検査では3種類のアミノ酸を測定しており、初回検査、同一検体による確認検査、再採血検査のいずれの場合も高速液体クロマトグラフ(HPLC)を用いた方法で測定している。

ガラクトース血症の検査においては、初回検査としてガラクトースとガラクトース-1-リン酸を酵素法(Gal-R法)で測定し、さらにガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性の有無をポイトラー法で確認している。

表1 先天性代謝異常症の対象疾患と症状

疾患名	症状
フェニルケトン尿症	知能障害、痙攣、赤毛
ホモシスチン尿症	知能障害、痙攣、水晶体脱臼 マルファン様骨格異常
メープルシロップ尿症	昏睡、発育障害、知能障害
ガラクトース血症	I型 知能障害、肝障害、白内障 II型 白内障 III型 無症状

初回検査で陽性を示した検体の確認検査においては、酵素法とポイトラー法による検査のほかにガラクトースとガラクトース-1-リン酸を別な酵素法(藤村法)を用いて測定し、さらにUDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ活性の有無を確認している。

再採血検査、再々採血検査においては、ガラクトース血症の場合、確認検査と同様な検査を行っている。

2007年度のスクリーニング成績

[1] スクリーニング成績

2007年度の採血医療機関としての登録数は404病産院で、2007年度はこのうちの328病産院(81.2%)からスクリーニング検体が送付されてきて、本スクリーニングにおける新生児の受検率は93.1%であった。

検体受付時の確認で、検査に不相当と判断された検体数は45件、その内訳は所定の日数より早く採血された検体(早すぎ)9件、採血量不足27件、採血から受付までの日数超過(古すぎ)8件、検体汚染1件であった。

2007年度のスクリーニング成績を表4に示した。初回検査数は97,295件で、この中の1,398件(1.44%)について確認検査を行った。その結果、異常値を示して再採血を依頼した数はアミノ酸代謝異常検査137件(0.14%)、ガラクトース血症検査51件(0.05%)であった。再採血検査および再々採血検査の結果、21例が精密検査対象となった。

精密検査対象となった21例の内訳はフェニルケトン尿症3例、メープルシロップ尿症4例、ホモシスチン尿症9例、ガラクトース血症5例であった。

精密検査依頼時にすでに死亡が確認された2例以外は精密検査を受診しており、異常と診断された症例はガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症(ガラクトース血症I型)1例、ガラクトキナーゼ欠損症(ガラクトース血症II型)1例であった。他の例の最終的な診断結果は14例が正常で、残りの3

表2 初回採血検体の検査方法

対象疾患	異常を示す物質	初回検査	確認検査
フェニルケトン尿症	フェニルアラニン	HPLC法 ¹⁾	HPLC法 ²⁾
ホモシスチン尿症	メチオニン	HPLC法 ¹⁾	HPLC法 ²⁾
メープルシロップ尿症	ロイシン	HPLC法 ¹⁾	HPLC法 ²⁾
ガラクトース血症	I型	酵素法	酵素法
	II型	ポイトラー法	ポイトラー法
	III型	酵素法	藤村法(自家調整試薬)
			エピメラーゼ測定

注 HPLC: 高速液体クロマトグラフィー
¹⁾はイオン交換カラムを使用して分析。移動相はクエン酸緩衝液。
²⁾は逆相カラムを併用して分析。移動相はアセトニトリル・イオンペアー緩衝液。

表3 先天性代謝異常症の陽性基準

対象疾患	検査項目	陽性基準
フェニルケトン尿症 ¹⁾	フェニルアラニン	3.0mg/dl 以上
メープルシロップ尿症 ¹⁾	ロイシン	3.5mg/dl 以上
ホモシスチン尿症 ¹⁾	メチオニン	1.5mg/dl 以上
ガラクトース血症 ²⁾	ガラクトース	8.0mg/dl 以上
	ガラクトース-1-リン酸	
	ウリジルトランスフェラーゼ	蛍光発色なし
	活性(ポイトラー法で検査)	

注 ¹⁾はアミノ酸代謝異常症、²⁾は糖代謝異常症

表4 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

項目	(2007年度)			
	初回検査数	初回確認検査数	再採血(%) 依頼数	精密検査(%) 依頼数
フェニルアラニン	97,295	157	26 (0.027)	3 (0.003)
ロイシン	97,295	958	87 (0.089)	4 (0.004)
メチオニン	97,295	140	24 (0.025)	9 (0.009)
ガラクトース (ポイトラー法含む)	97,295	143	51 (0.052)	5 (0.005)
合計	97,295	1,398	188 (0.193)	21 (0.022)

例については現在調査中である。

本会が1974年にスクリーニングを開始してから2007年度までの年度別スクリーニング成績を表5に示した。これまでに発見されたのはフェニルケトン尿症27例、高フェニルアラニン血症23例、ピオプテリン欠乏症(悪性フェニルケトン尿症)1例、ホモシスチン尿症2例、メープルシロップ尿症3例、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症(ガラクトース血症I型)1例、ガラクトキナーゼ欠損症(ガラクトース血症II型)9例、UDP-ガラクトー

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974～2007年度)

年度	検体数	再採血数	精密検査数	確認疾患数
1974～80	415,861	1,790	108	HIS 54 ; PKU 5 ; DEATH 1
1981	114,335	463	41	HIS 18 ; H-PH 1 ; T-MET 5 ; T-CIT 1
1982	114,421	363	37	HIS 13 ; H-PH 1 ; H-MET 1
1983	112,860	200	29	HIS 11 ; EP 1
1984	110,648	159	34	HIS 17 ; EP 4 ; H-MET 1 ; T-CIT 1 ; T-GAL 1
1985	106,874	172	33	HIS 14 ; PKU 2 ; H-PH 1 ; EP 3 ; H-ARG 1
1986	103,531	170	22	HIS 10 ; PKU 1 ; BH ₄ 1 ; EP 1 ; CIT 1 ; H-MET 1
1987	102,373	210	26	HIS 11 ; PKU 2 ; H-PH 2 ; EP- 1 ; T-CIT 1 ; T-GAL 1
1988	101,487	181	34	HIS 12 ; H-PH 1 ; MSUD 1 ; EP 4
1989	96,220	171	25	HIS 12 ; PKU 1 ; H-PH 1 ; EP 2
1990	83,874	172	30	HIS 14 ; PKU 1 ; EP 2 ; GALACTOKINASE 1
1991	93,894	182	23	HIS 11 ; PKU 2 ; H-MET 1
1992	92,324	196	27	HIS 10 ; PKU 3 ; H-PH 2 ; EP 2
1993	91,885	114	6	PKU 1 ; H-PH 1 ; EP 2
1994	95,512	83	12	PKU 2 ; EP 2
1995	90,104	92	11	PKU 1 ; H-PH 3 ; EP 1
1996	91,678	75	8	H-PH 1
1997	90,793	80	10	PKU 1 ; H-PH 1 ; EP 1
1998	91,756	111	18	PKU 2 ; H-PH 2 ; EP 2
1999	90,759	136	8	PKU 1 ; EP 1 ; H-MET 1
2000	98,101	120	8	H-PH 1 ; EP 2
2001	96,027	117	8	PKU 1 ; MSUD 1 ; GALACTOKINASE 1 ; EP 1
2002	95,631	161	17	H-PH 2 ; EP 4
2003	94,977	188	17	H-PH 1 ; EP 2
2004	92,897	228	18	H-PH 2 ; EP 2
2005	90,784	199	7	H-PH 1 ; MSUD 1 ; T-MET 1
2006	95,321	177	12	PKU 1 ; GALACTOKINASE 1 ; EP 2
2007	97,295	198	21	TRANSFERASE 1 ; GALACTOKINASE 1
	3,052,222	6,508	650	HIS 207 ; PKU 27 ; H-PH 23 ; BH ₄ 1 ; HCU 2 ; MSUD 3 ; TRANSFERASE 1 ; GALACTOKINASE 9 ; EP 43 ; TYR 3 ; CIT 1 ; ARG 1 ; H-TYR 3 ; T-TYR 5 ; T-CIT 3 H-MET 5 ; T-MET 8 ; T-GAL 2 ; DEATH 3 ; NOT CREAR 269

PKU＝フェニルケトン尿症；H-PH＝高フェニルアラニン血症；BH₄＝ビオプテリン欠乏症；HIS＝ヒスチジン血症；CIT＝シトルリン血症；MSUD＝メーブルシロップ尿症；HCU＝ホモシスチン尿症；TRANSFERASE＝ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症；GALACTOKINASE＝ガラクトキナーゼ欠損症；EP＝UDPガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症；ARG＝アルギニン血症；H＝高；T＝一過性

<検査項目>

1974～1975 フェニルケトン尿症；ホモシスチン尿症
 1976 フェニルケトン尿症；ホモシスチン尿症；メーブルシロップ尿症；ガラクトース血症
 1977～1993 フェニルケトン尿症；ホモシスチン尿症；メーブルシロップ尿症；ガラクトース血症；ヒスチジン血症
 1993～現在 フェニルケトン尿症；ホモシスチン尿症；メーブルシロップ尿症；ガラクトース血症

ス-4-エピメラーゼ欠損症(ガラクトース血症Ⅲ型) 43例であった。これらの発見率を表6に示した。また、HPLCなどの分析手段によりスクリーニング対象疾患以外の代謝異常症であるシトルリン血症1例、高アルギニン血症1例が発見されている。

〔2〕スクリーニングの受検率について

東京都における過去5年間(2003年度～2007年度)の受検率は96.4%、93.6%、94.0%、93.8%、93.1%であった。2007年度の受検者数(初回検査数)は2006年度に比べて1,974人増加していたが、受検率はわずかに低下していた。

精度管理について

本会では正しいスクリーニングを行うために次のような精度管理を行っている。

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974～2007年度)

疾患	検査数	発見数	発見率	
フェニルケトン尿症	3,052,222	27	1/113,045	
高フェニルアラニン血症	3,052,222	23	1/132,705	
ビオプテリン欠乏症	-	1	-	
ホモシスチン尿症	3,052,222	2	1/1,526,111	
メーブルシロップ尿症	3,036,016	3	1/1,012,005	
ガラクトース血症	I型	3,036,016	1	1/3,036,016
	II型	3,036,016	9	1/337,335
	III型	2,417,605	43	1/56,223
合計		109	1/25,435	

〔1〕内部精度管理

1. 異なる検査法による確認検査の実施

アミノ酸の測定においては、イオン交換カラムを用いたHPLC法(イオン交換型HPLC法)で異常を示した検体について、異なった分析法である逆相分配

カラムを用いたHPLC法(逆相分配型HPLC法)で確認検査を行っている。

ガラクトースとガラクトース-1-リン酸の測定では、Gal-R法で異常を示した検体について、異なった測定法である藤村法(自家調整試薬を用いた方法)で確認検査を行っている。

2. HPLC法における内部標準物質を用いた精度管理

アミノ酸の測定におけるイオン交換型HPLC法と逆相分配型HPLC法では、内部標準物質としてそれぞれグリシルノルバリン、ノルロイシンを用いて精度管理を行っている。

3. 患者検体による精度管理

駿河台日本大学医学部小児科から供与された患者の血清とろ紙血液(同時に採取された検体)を用いて、アミノ酸自動分析計で測定した血清アミノ酸値とHPLC法およびガスリー法を用いて測定したろ紙血液中アミノ酸値を比較して、HPLC法やガスリー法の精度管理を行っている。

(2) 外部精度管理

日本公衆衛生協会・新生児スクリーニング研究開発センターとドイツの精度管理機関が実施している外部精度管理に参加している。前者は月1回の割合で実施され、後者は隔月で実施されている。両者の精度管理において、本年も優良な検査機関としての高い評価を受けた。

おわりに

放置されると重度の障害者となる危険性が高い先天性代謝異常症の新生児スクリーニングを本会が開始してから34年が経過し、これまでおよそ300万人の新生児が検査を受けた。この間の本スクリーニングによって、数多くの患児が発見され、その多くが専門医による適切な治療と管理を受けて健常人として育っていることはたいへん有意義なことである。

2007年度のスクリーニング成績については前述のとおりであるが、ガラクトース血症I型の患者が本スクリーニング開始以来初めて発見されている。た

いへん稀で貴重な症例であるが、この症例についても専門医による治療と管理が行われており、順調な経過を辿っているとの報告を受けている。

2000年度以降減少し続けてきた受検者数は2006年度に上昇に転じ、2007年度も2,000人近い増となっている。受検者数の増加要因は、受検率にあまり変化がない点を考慮すると、里帰り分娩の動向よりも出生数の増加にあると考えられる。東京都の出生数は2006年、2007年と2年続けて10万人を超え、しかも増加傾向にあることから、国を挙げての少子化対策がようやく実を結びつつあるのかも知れない。

最後に本スクリーニングのシステムにおける課題について述べる。本スクリーニングは開始当初より順調に推移してきているが、そのシステムには、いくつかの課題が残されている。1点目は「低出生体重児の2回目採血」の実施率が低いこと、2点目は要精密検査対象者の精密検査結果の把握が困難になっていることである。これらはスクリーニング精度に直接関わる大事なことであるため、現在、それらの点の改善を図っているところである。

また、本会が2005年に開始したタンデムマスを用いたパイロットスタディでは、現行のスクリーニングシステムでは発見できない有機酸代謝異常症や脂肪酸代謝異常症などの患者が、高頻度(およそ1万人に1人)で発見されている。この中には突然死などの原因となっている疾患が含まれており、幸いにもパイロットスタディ中に早期発見されたため、いずれも大事には至っていない。この新しいタンデムマスを用いたパイロットスタディは一部の地域について行われており、正式に東京都内全域で実施されるように、その有用性についてさらに検討を重ねていきたいと考えている。すべては生まれてきた児のために。

(文責 穴澤 昭, 鈴木 健)

先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症) の 新生児マス・スクリーニング実施成績

杉原茂孝
東京女子医科大学教授

はじめに

1979 (昭和54) 年から公費による先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症) の新生児マス・スクリーニングが開始され、29年経過している。早期発見、治療開始によって、クレチン症の知能予後は、マス・スクリーニング開始以前に比し飛躍的に改善している。

東京都予防医学協会 (以下「本会」) におけるクレチン症スクリーニングは順調に進められているが、時代の変化とともに新たな問題も生じており、本会小児スクリーニング科では、スクリーニングシステムの改善のために検討と対応を進めてきている。

本稿では、2007 (平成19) 年度のスクリーニング結果のまとめを示すとともに、2008年の日本マス・スクリーニング学会で報告した内容を紹介する。また、東京都における問題点として、低出生体重児2回目採血の現状について取り上げる。

2007年度のスクリーニング成績

本会における2007年度の先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績を述べる。

[1] スクリーニング方法

前年度までと同様に乾燥ろ紙血中TSHを測定した。TSHは、ELISA法 (エンザプレートNeo-TSH, シーメンスメディカル社) で測定し、初回測定値が上位3パーセント以内の検体について再測定を行い、血清表示で40 μ U/mL以上を示した場合には即精密検査、15~40 μ U/mLの場合には再採血とした (表1)。再採血および再々採血検体についての判定基準

は、表1に示す。TSH濃度表示は、すべて全血値を1.6倍して血清濃度単位に換算して表示している。また、初回測定値が上位3パーセント以内の検体については、フリーT₄ (FT₄) をELISA法 (エンザプレートN-Free T₄, シーメンスメディカル社) で測定し、参考値としている。都立病院からの検体については、TSHとFT₄の両者を測定している。精密検査となった症例については、TSH値とともにFT₄値も精査機関にお知らせしている。

新生児のFT₄基準値は、従来1.0~3.0ng/dlとしてきたが、現在は採用していない。表2に在胎週数別採血日齢別FT₄の参考値を示す¹⁾。ただし、これはあくまでも参考値であり、基準値ではない。

[2] スクリーニング成績

年度別のスクリーニング成績を表3に示す。2007年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。2007年度のクレチン症マス・スクリーニングの総検査数は97,295人で、初回検査で即精密検査となったのが37人 (0.038%) であった (表4)。この中にはTSH>100 μ U/mLで至急精密検査が必要と考えられ

表1 クレチン症スクリーニング判定基準

	初回検体	再採血検体	再々採血検体
TSH	> 40 : 即精密検査	> 20 : 精密検査	> 8 : 精密検査
(μ U/mL)	15 - 40 : 再採血	10 - 20 : 再々採血	
	< 15 : 正常	< 10 : 正常	< 8 : 正常

- ① TSH濃度表示は、全て血清濃度単位に換算して表している。
- ② TSH上位3パーセントのものについては、遊離サイロキシン (FT₄) を測定し参考値としている。
- ③ 再採血が生後3週以上経過している場合は、>8を精密検査とする。

たケースが16例(0.016%)含まれていた(表3)。再採血依頼数は652人(0.67%)であった(表4)。

2000年度から都立病院で出生した新生児が加わったため、総検査数が前年に比し7,342人増加したが、2001年度は2000年度に比べ、総検査数が2,047人減少している。2002～2005年度はさらに減少している。東京都の出生数は、ここ数年は横ばいから減少傾向であったが、2006～2007年度は増加傾向となり10万人を超えている。その結果、2007年度は総検査数も2005年度に比し6,511人増加している(表3)。

2007年度のTSH15μU/mL以上の合計は、682人(0.701%)であり、再採血依頼数(TSH15～40μU/mLの例)、即精密検査となった(TSH40μU/mL以上の例)数ともに年度により若干の増加がみられるものの大きな変化はない(表3)。

精密検査依頼数の月別の変動をみると、5月、10月、12月、2月、3月に多かった(表4)。やや冬に多い傾向がみられるものの、ここ数年で必ずしも一定の傾向があるというわけではない。

表2 遊離サイロキシン(FT₄)の在胎週数別・採血日齢別における平均値と-2.5SD値

在胎週数(週)	採血 日齢					
	4～7日		8～14日		15日以降	
	-2.5SD	平均	-2.5SD	平均	-2.5SD	平均
～25	<0.2	0.58	0.36	0.74	0.41	1.31
26～31	0.39	1.17	0.67	1.68	0.72	1.59
32～35	0.77	1.72				
36～37	1.26	2.27	1.20	2.22	0.86	1.88
38～	1.43	2.43				

FT₄の単位は、ng/dL。

表3 年度別クレチン症のスクリーニング成績

年度	東京都の出生数	本検査センターでの検査数	TSH 上位3パーセンタイルの件数(%) ^c	TSH μU/mL (%) ^{a,b,c}			(1980～2007年度)
				15～40	40～100	100<	TSH 15μU/mL以上の合計(%) ^c
				1980	139,953	112,453	3,539 (3.15)
1981	136,756	114,335	3,722 (3.26)	126 (0.110)	12 (0.010)	6 (0.005)	144 (0.126)
1982	133,776	114,421	3,587 (3.13)	143 (0.125)	8 (0.007)	16 (0.014)	167 (0.146)
1983	132,050	112,860	3,701 (3.28)	189 (0.167)	9 (0.008)	8 (0.007)	206 (0.183)
1984	131,151	110,648	3,593 (3.25)	141 (0.127)	9 (0.008)	16 (0.014)	166 (0.150)
1985	126,178	106,874	3,581 (3.35)	154 (0.144)	12 (0.011)	9 (0.008)	175 (0.163)
1986	121,745	103,531	3,278 (3.17)	241 (0.233)	7 (0.007)	13 (0.013)	261 (0.252)
1987	118,509	102,268	3,352 (3.28)	233 (0.228)	12 (0.012)	7 (0.007)	252 (0.246)
1988	114,422	101,489	3,288 (3.24)	300 (0.296)	10 (0.010)	9 (0.009)	319 (0.314)
1989	106,480	96,220	3,296 (3.43)	286 (0.296)	17 (0.018)	4 (0.004)	307 (0.319)
1990	103,983	93,902	2,993 (3.19)	412 (0.439)	16 (0.017)	10 (0.010)	438 (0.466)
1991	103,226	93,894	2,991 (3.19)	490 (0.522)	18 (0.019)	10 (0.010)	518 (0.522)
1992	100,965	92,324	3,069 (3.32)	460 (0.498)	14 (0.015)	15 (0.016)	489 (0.529)
1993	98,291	91,882	3,197 (3.48)	496 (0.540)	21 (0.023)	10 (0.011)	527 (0.574)
1994	101,998	95,435	3,225 (3.38)	601 (0.630)	16 (0.017)	7 (0.007)	624 (0.654)
1995	96,823	90,219	3,012 (3.34)	446 (0.494)	11 (0.012)	6 (0.007)	463 (0.513)
1996	97,954	91,678	3,011 (3.28)	513 (0.560)	18 (0.020)	14 (0.015)	545 (0.594)
1997	97,906	90,793	3,032 (3.34)	630 (0.694)	22 (0.024)	12 (0.013)	664 (0.731)
1998	98,960	91,756	3,071 (3.35)	619 (0.675)	19 (0.021)	13 (0.014)	651 (0.709)
1999	97,959	90,759	3,025 (3.33)	727 (0.801)	24 (0.026)	15 (0.017)	766 (0.844)
2000	100,209	98,101	3,590 (3.66)	871 (0.888)	30 (0.031)	20 (0.020)	921 (0.939)
2001	98,421	96,027	3,479 (3.62)	707 (0.736)	21 (0.022)	18 (0.019)	746 (0.777)
2002	100,117	95,631	3,229 (3.38)	654 (0.684)	22 (0.023)	14 (0.015)	690 (0.722)
2003	98,540	94,977	3,236 (3.41)	634 (0.668)	12 (0.013)	15 (0.016)	661 (0.696)
2004	99,284	92,897	3,080 (3.32)	603 (0.649)	26 (0.028)	18 (0.019)	647 (0.696)
2005	96,553	90,784	2,980 (3.28)	643 (0.710)	26 (0.029)	15 (0.017)	684 (0.753)
2006	101,671	95,321	3,190 (3.36)	719 (0.750)	25 (0.026)	16 (0.017)	760 (0.797)
2007	104,527	97,295	3,201 (3.29)	652 (0.670)	14 (0.014)	16 (0.016)	682 (0.701)
計	3,058,407	2,758,774	91,557 (3.32)	12,775 (0.463)	459 (0.017)	345 (0.013)	13,579 (0.492)

^a1985年度までTSHのcut-off値は、20μU/mL。1986年度以降は、15μU/mL。

^bTSH測定は、1987年度まではRIA競合法、1988～1989年度はRIAサンドイッチ法、1990年度よりELISA法。

^c()内は、本検査センターでの検査数に対する%。

表4 月別クレチン症スクリーニング成績

(2007年度)

年・月	初 検 検査数	保留検査数 (上位3パー センタイル)	再検査 依頼数	精密検査依頼数		
				初検時	再検時	計
2007. 4	7,639	255	68 (0.89)	2	7	9
5	8,675	291	65 (0.75)	3	9	12
6	7,876	259	49 (0.62)	3	6	9
7	7,863	270	45 (0.57)	0	4	4
8	8,848	288	53 (0.60)	5	0	5
9	6,739	211	36 (0.53)	4	1	5
10	9,558	312	49 (0.51)	4	10	14
11	8,508	286	47 (0.55)	3	1	4
12	8,447	277	71 (0.83)	2	12	14
2008. 1	8,261	281	57 (0.68)	4	1	5
2	7,536	266	55 (0.72)	4	7	11
3	7,345	205	57 (0.85)	3	7	10
計	97,295	3,201	652	37	65	102
%		3.29	0.67	0.038	0.067	0.105

()内は、初回検査数に対する%を示す。

東京都のクレチン症スクリーニングシステムにおける低出生体重児2回目採血の現状についての検討

先天性代謝異常等スクリーニングのガイドラインでは検査のための採血は、通常日齢4～6日に採血することが推奨されている。また、出生時体重が2,000g未満の低出生体重児については、通常採血以外にさらにもう一度の採血(①体重が2,500gに達した時、②生後1ヵ月に達した時、または③退院時)が推奨されている²⁾。すなわち、低出生体重児の場合、視床下部-下垂体-甲状腺系フィードバック機構の未熟性が示唆されており、TSH遅発上昇型クレチン症も報告されている。

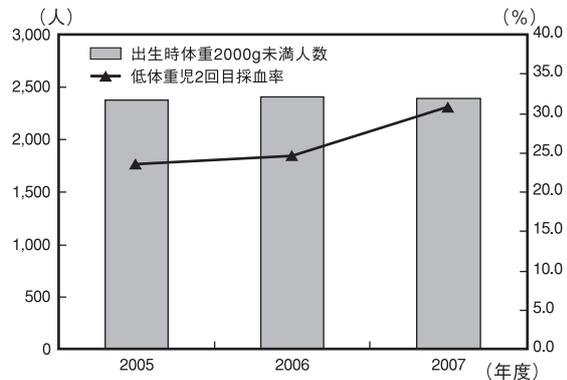
本会小児スクリーニング科でも、出生体重1,000g未満の児ではTSHが採血日齢4～7日群で他の群より低く、採血日齢8～14日群で他群より高くなることを報告している¹⁾。

しかし、低出生体重児の2回目採血はあまり徹底されていない現状である。そこで東京都における過去3年間の状況を検討した。

[1] 検討の方法

2005年度から2007年度の3年間で本スクリーニングを受診した284,838人の新生児のうち2,000g未満の低出生体重児の割合、および低出生体重児2回目採血の実施率、採血日齢、精査機関への紹介の頻度を年度別、体重別に分類し検討した。

図1 低出生体重児数と低体重2回目採血率



[2] 結果

2,000g未満の低出生体重児の割合は2005年度受診者91,373人中2,368人(2.6%)、2006年度95,353人中2,399人(2.5%)、2007年度98,112人中2,383人(2.4%)であった。

2回目採血の実施率は2005年度2,368人中555人(23.4%)、2006年度2,399人中586人(24.4%)、2007年度2,385人中733人(30.8%)であった(図1)。

この実施率をさらに体重別に3群に分類すると年度別にみても傾向は同様で1,000g未満は38.9～43.8%、1,001～1,500gは28.7～40.4%、1,501～1,999gは16.4～23.1%であり、体重が低いほど実施率は高い傾向を示した(図2)。

2,000g未満の低出生体重児の初回採血日齢は2005

年度10.9 ± 8.8日, 2006年度11.1 ± 10.0日, 2007年度8.7 ± 8.3日であった。2回目採血日齢は2005年度36.7 ± 16.7日, 2006年度36.0 ± 16.8日, 2007年度34.3 ± 14.9日であった。また, 初回採血日齢, 2回目採血日齢とも, 体重が低いほど採血が遅い傾向がみられた。

2回目採血での精査機関への紹介率は2005年度555人中6人(1.1%), 2006年度586人中7人(1.2%), 2007年度733人中7人(1.0%)であった。

[3] まとめと考察

2005年度から2007年度の3年間で2,000g未満の低出生体重児は, 24~26%であった。そのうちの2回目採血の実施率は, 23.4~30.8%と低値であった。特に, 1,501~1,999gの実施率が低かった。

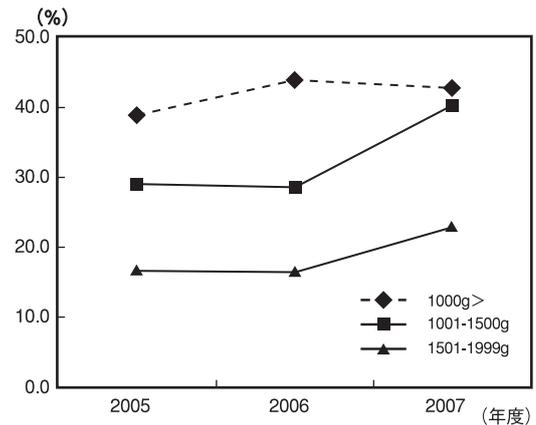
2,000g未満の初回採血日齢は成熟児と比較すると, 平均4日ほど遅かった。また, 2回目採血の採血日齢は出生時体重が低いほど遅い傾向であった。

2回目採血検体から先天性甲状腺機能低下症の精密検査対象となった者が, 3年間で20人であった。この結果より, 採血医療機関に2回目採血の意義を説明し, 協力を働きかけ, 更なる実施率向上を図るべきと考えられた。

先天性甲状腺機能低下症低出生体重児2回目採血の実施状況およびその評価について神奈川県からの報告³⁾によると, 低出生体重児2回目採血の実施状況は, 全国平均58.5%に対し, 神奈川県では95.4%であった。また, 低出生体重児の先天性甲状腺機能低下症の発生頻度は, 正常出生体重児に比べ有意に高率であった。

今回の調査結果を受け, 本会小児スクリーニング科では2回目採血を徹底する取り組みを具体的に進めている。数年後に低出生体重児の2回目採血実施率の飛躍的な改善が期待される。

図2 出生時体重別にみた2回目採血実施率



おわりに

先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)の新生児マス・スクリーニングは, 多くの成果をあげている。しかし, 今回取り上げた低出生体重児の2回目採血を始め, 改善すべき点が残されている。

新生児スクリーニングを受けた児にとって, より有効でより有益なスクリーニングシステムを構築することが, 最大の目的である。この基本精神に則って, 今後も関係諸機関との連携と協力によって, 一つ一つ問題点を改善していく必要があると考える。

参考文献

- 1) 杉原茂孝, 原淳, 桜井恭子, 他. 早産児の甲状腺機能, 周産期医学, 35: 1623-1627, 2005.
- 2) 猪股弘明, 松浦信夫, 立花克彦, 他. 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングのガイドライン(1998年版), 日本小児科学会雑誌, 102: 817-819, 1998.
- 3) 山上祐次, 戸田雅子, 福田律子, 他. 先天性甲状腺機能低下症検査における低出生体重児2回目採血の有用性について, 日本マス・スクリーニング学会誌, 13: 21-26, 2003.

先天性副腎過形成症の 新生児マス・スクリーニング実施成績

小 野 真

東京医科歯科大学

はじめに

先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の新生児マス・スクリーニング検査は、1989(昭和64)年1月より全国的に施行されるようになり、今年で19年が経過した。

本稿では、先天性副腎過形成症に関して、(1)2007(平成19)年度の新生児マス・スクリーニング検査成績、(2)2007年度の要精密検査者の概要、および、(3)新生児マス・スクリーニング検査の問題点について以下に述べる。

2007年度スクリーニング成績

2007年4月から2008年3月までの検査結果を、2007年度検査成績とした。

(1)検査方法

東京都予防医学協会(以下「本会」)で施行している先天性副腎過形成症の新生児マス・スクリーニング検査におけるろ紙血17-OHPの測定方法は、これまで同様、7位抗体を用いた「17-OHP D-ELISA「栄研」」によるものである。

また、初回採血陽性基準、再採血基準、要精密検査基準は、表1のとおりであり、1989年10月以来変更していない。

(2)再採血率・要精密検査率

表2に、各年度における受付検体数、再採血件数(ならびにこれに初回採血で精密検査となった者も含めた初回採血陽性件数)、精密検査件数とこれらの受付検体数に対する割合、および同定された患者数を示

表1 先天性副腎過形成症(21-OHD)マス・スクリーニング陽性基準

対象者全員に17-OHP直接法の測定を行い、測定結果の95~97パーセンタイルに対して17-OHP抽出法を実施し、以下の区分により判定する。
在胎週数区分と体重区分が異なる場合は低いCut-off値により判定する。

使用キット「17-OHP D-ELISA「栄研」」		(1989年10月から)			
採血時修正在胎週数(週)		~31	32~35	36~37	38~
出生時在胎週数(週)*1		~29	30~34	35~36	37~
体重(g)*2		~999	1,000~1,999	2,000~2,499	2,500~
Cut-off値	再採血	20	15	8	5
17-OHP抽出法					
(ng/mL血清)	精密検査	-	20	20	20

*1 採血日齢が遅いときは参考値

*2 初回採血は出生体重、初回採血および再採血時の採血日齢が遅いときは採血時修正体重

採血時修正体重(g) = 出生体重(g) + (採血日齢 - 7) × 20(g)

低体重児の体重増加: 15~25g/day

(~999gは約1ヵ月で1,000~2,499gは約1週間で出生時体重)

SFD(不当軽量体重児)、LFD(不当重量体重児)では、必ずしもこの基準値に当てはまらないことがあり、適宜判断する。

した。

2007年度の受付検体数は97,295件で、再採血数は571件(0.59%)、精密検査数は20件(0.021%)であった。再採血率は1988年度(1989年1月)の施行開始以来平均0.37%であるが、近年増加傾向である。この理由は早産児・低出生体重児の増加によるためと考えられるが、本会では在胎週数・出生体重別のcut off

値を定めており(表1)、最終的な精密検査率はほぼ一定である。

[3] 患者について

新生児マス・スクリーニング検査の問題点の項で詳しく述べるが、個人情報保護法が施行された2005年度以降、本会では要精密検査児に対するチェックリストの送付・回収が中止されたため、精密検査児

表2 先天性副腎過形成症の新生児マス・スクリーニング成績

年 度	受付検体数	再採血件数 (初回採血陽性数)	精密検査件数 (21-OHD患者数)		21-OHD 患者数
			初回採血にて	再採血にて	
Pilot study (1984. 1～1988. 12)	132,289	748 (0.57%) 761 (0.58%)	13 (6) (0.03%)	29 (0)	6
1988年度 (1989. 1～1989. 3)	22,199	31 (0.14%) 35 (0.16%)	4 (2) (0.027%)	2 (0)	2
1989年度 (1989. 4～1990. 3)	96,220	111 (0.12%) 138 (0.14%)	27 (5) (0.033%)	5 (0)	5
1990年度 (1990. 4～1991. 3)	93,812	213 (0.23%) 237 (0.25%)	24 (6) (0.032%)	6 (1)	7
1991年度 (1991. 4～1992. 3)	93,894	173 (0.18%) 184 (0.20%)	11 (2) (0.015%)	3 (0)	2
1992年度 (1992. 4～1993. 3)	92,324	230 (0.25%) 247 (0.27%)	17 (3) (0.027%)	8 (0)	3
1993年度 (1993. 4～1994. 3)	91,822	223 (0.24%) 241 (0.26%)	18 (6) (0.026%)	6 (2)	8 (2)
1994年度 (1994. 4～1995. 3)	95,435	274 (0.28%) 284 (0.30%)	10 (6) (0.021%)	10 (0)	6
1995年度 (1995. 4～1996. 3)	90,219	276 (0.31%) 286 (0.32%)	10 (3) (0.019%)	7 (2)	5
1996年度 (1996. 4～1997. 3)	91,678	271 (0.30%) 285 (0.31%)	14 (5) (0.025%)	9 (1)	6 (1)
1997年度 (1997. 4～1998. 3)	90,793	273 (0.30%) 283 (0.31%)	10 (4) (0.019%)	7 (0)	4 (0)
1998年度 (1998. 4～1999. 3)	91,756	246 (0.27%) 259 (0.28%)	13 (6) (0.021%)	6 (1)	7 (0)
1999年度 (1999. 4～2000. 3)	90,759	311 (0.34%) 316 (0.35%)	5 (2) (0.017%)	10 (1)	3 (0)
2000年度 (2000. 4～2001. 3)	98,101	404 (0.41%) 413 (0.42%)	9 (1) (0.028%)	19 (0)	1 (0)
2001年度 (2001. 4～2002. 3)	96,027	428 (0.45%) 435 (0.45%)	7 (4) (0.014%)	6 (1)	5 (0)
2002年度 (2002. 4～2003. 3)	95,631	456 (0.48%) 461 (0.48%)	5 (1) (0.014%)	8 (0)	1 (0)
2003年度 (2003. 4～2004. 3)	94,977	381 (0.41%) 387 (0.41%)	6 (3) (0.016%)	9 (1)	4 (1)
2004年度 (2004. 4～2005. 3)	92,897	461 (0.50%) 466 (0.50%)	5 (1) (0.012%)	6 (0)	1 (0)
2005年度 (2005. 4～2006. 3)	90,784	539 (0.59%) 544 (0.60%)	5 (?) (0.018%)	11 (?)	? (?)
2006年度 (2006. 4～2007. 3)	95,321	532 (0.56%) 536 (0.56%)	4* (3+?) (0.021%)	16 (?)	3+? (?)
2007年度 (2007. 4～2008. 3)	97,295	571 (0.59%) 584 (0.60%)	13 (4+?) (0.021%)	7 (1+?)	5+? (1+?)
合 計	1,934,233	7,152 (0.37%) 7,382 (0.38%)	230 (73+?) (0.022%)	190 (11+?)	84+? (5+?)

注 21-OHD患者数の欄()内は非古典型患者数
*うち1例は初回検査時に既に診断確定

が患者なのか偽陽性者なのかをはじめ、精査受診時の状況などを正確に把握することができなくなった。

2007年度の要精密検査児20人のうち、個々の電話連絡等により18人について最終診断を知ることができたが、そのなかで先天性副腎過形成症患者であったとの情報が得られた児は5人であり、受付検体数の1/19,459となる。

参考までに、東京都におけるパイロットスタディ開始時から、チェックリストによる最終診断の把握が行われていた2004年度までの患者発見数は76人で、その頻度は1/21,721 (76/1,650,833)であった。

2007年度の要精密検査者の概要

2007年度の要精密検査者は20人であり、その概要を表3に示した。

在胎週数は33～41週(うち在胎37週未満の早産児は7人)、出生体重は2,050g～3,864gであった。通常の初回採血で精密検査となった児が13人、再採血以上で精密検査となった児が7人であった。

前述のとおり18人について最終診断に関する情報を得ることができたので、それに基づき以下の検討

を行った。

[1] 偽陽性者について

最終的に偽陽性との情報が得られた児は12人であった。そのうち在胎37週未満の早産児は6人であったが、在胎37週まで含めると10人になる。初回採血で精密検査となった児は8人あり、うち5人は在胎37週未満の早産児であった。

No.403は特異な経過であった。当初ろ紙血17-OHPは正常値だったものの、有機酸・脂肪酸代謝異常検査で要精密検査となり、精査機関からのフォローアップとして日齢30に採血されたるろ紙血の17-OHPを測定したところ6.6ng/mlと軽度高値であった。結果として偽陽性者であったが、基礎疾患の有無や臨床経過については明らかでないので、このような経過をとった原因は不明である。

[2] 患者について

通常の初回採血以前に繰り上げて採血が行われた児が2人あった(No.401, 415)。No.401は外性器異常があったため日齢2に採血され、ろ紙血17-OHP 70.4ng/mlと高値であり精査の結果患者(塩喪失型)と診断された。No.415は性別が未定とのことなので外

表3 精密検査者一覧

(前年度年報の精密検査者一覧の続き：2007年度)

年度	精密検査者				ろ紙血17-OHP濃度									精密検査時血清17-OHP濃度		最終診断			
	No.	性	出生体重(g)	在胎週数	第1次(初回採血)			第2次(再採血)			第3次(再々採血)			日齢	ng/ml				
					採血日齢	17-OHP (ng/ml) D法	17-OHP (ng/ml) E法	採血日齢	17-OHP (ng/ml) D法	17-OHP (ng/ml) E法	採血日齢	17-OHP (ng/ml) D法	17-OHP (ng/ml) E法						
2007年度・平成19年度	401	女	3,166	39	2	<100	70.4										不明	不明	CAH(塩喪失型)
	402	男	2,684	37	5	103.3	46.5										不明	不明	CAH(不明)
	403	男	2,648	37	5	6.6	3.6	12	3.8	1.4	30	45.6	6.6				不明	不明	偽陽性
	404	女	2,104	34	5	70.2	20.7										不明	不明	偽陽性
	405	男	2,998	41	5	100 <	290.8										不明	不明	CAH(不明)
	406	男	3,010	37	6	42.6	20.2										不明	不明	偽陽性
	407	女	2,908	37	6	29.2	10.7	17	36.5	10.4	31	25.3	8.3				不明	不明	偽陽性
	408	女	3,146	35	5	41.9	12.8	9	34	7.9	15	26.8	7.3				不明	不明	不明
	409	男	2,797	36	7	78.5	27.2										不明	不明	偽陽性
	410	男	3,344	40	5	93.2	51.4										不明	不明	不明
	411	男	2,708	36	9	50.9	21.3										不明	不明	偽陽性
	412	男	3,538	36	7	44.7	21.3										不明	不明	偽陽性
	413	男	2,050	33	11	28.4	12.1	20	24.2	8.3	32	20.9	8.2				不明	不明	偽陽性
	414	女	3,864	40	5	34.7	22.9										不明	不明	偽陽性
415	未定	2,874	37	2	100 <	229.2										不明	不明	CAH(不明)	
416	男	2,620	41	5	31.8	7.8	10	36.8	9.1	17	33.3	10.3				不明	不明	未確定	
417	男	2,332	35	5	39.3	21.1										不明	不明	偽陽性	
418	男	3,656	39	5	48.1	23.1										不明	不明	偽陽性	
419	男	3,266	38	5	22.5	7.6	12	15.4	6.3	25	10.3	6.3				不明	不明	CAH(非古典型)	
420	男	2,804	37	5	13.6	5.1	9	13.4	8	14	15.2	5.2				不明	不明	偽陽性	

性器異常があったものと考えられるが、日齢2の採血でろ紙血17-OHP 229.2ng/mlと著明に高値であり、精査の結果患者(病型不明)と診断された。

No.419はろ紙血17-OHP 7.6→6.3→6.3ng/dlと軽度高値にとどまったため3次採血まで行われたが、精査の結果患者(非古典型)と診断された。

No.402およびNo.405は、いずれも初回採血にてろ紙血17-OHPがそれぞれ46.5ng/ml, 290.8ng/mlと高値であり、精査の結果患者と診断されたが、病型についての情報は得られていない。

[3] 診断未確定者について

No.416は3次採血までろ紙血17-OHP 7.8→9.1→10.3ng/mlと上昇傾向であったが、精査機関で行われたACTH負荷試験の結果は異常なく、現在経過観察中とのことである。

スクリーニングの問題点

2005年4月より個人情報保護法が完全施行されたことをうけ、2004年度まで本会で行われていた要精密検査児に対するチェックリストの送付・回収は、現在行われていない。さらに、1994年以来母子愛育会総合母子保健センターが担当してきた追跡調査も、現在中止されたままである。また、2001年度からの検査費の一般財源化および通知(児発第441号「先天性代謝異常等検査の実施について」)の廃止により、新生児マス・スクリーニング検査の実施については地方自治体による裁量が強まったが、2008年4月、大阪府が財政再建プログラム試案のなかで、先天性代謝異常等検査事業費(年額約1億円)の廃止案を打ち出したことは記憶に新しいところである¹⁾。結果としてこの案は撤回されたが、現在のわが国における新生児マス・スクリーニング検査体制は、医学的にも社会的にも不十分かつ不安定なものであると言わざるをえない。

本会では、2007年度においては個々の電話連絡等により要精密検査児の最終診断に関する情報をある程度得ることができたが、決して十分なものだったとはいえない。検査の精度管理、疾患頻度・重症度の把握、長期予後因子の検討などに際して、系統的な追跡調査体制を確立することは非常に重要な課題である。本会ではこのような現状を鑑み、匿名化に十分配慮したうえで必要な情報が得られる新たなチェックリストの作成と運用を検討しているところである。

一方で、従来、母子愛育会総合母子保健センターが担当してきた追跡調査、および、日本公衆衛生協会・スクリーニング精度管理センターが行ってきた精度管理業務は、2007年度に国立成育医療センター内の「新生児スクリーニング研究開発センター」に移管された²⁾³⁾。現在全国で行われている新生児マス・スクリーニング検査は、各実施機関ごとに運営システムがまちまちであるため、将来に向けて、全国統一規模での長期追跡と精度管理システムを備えた新しい新生児マス・スクリーニング検査体制の構築が、期待されるところである。

参考文献

- 1) 大阪府改革プロジェクトチーム：財政再建プログラム試案 (<http://www.pref.osaka.jp/zaisei/kaikaku-pt/shian/shian.pdf>, <http://www.pref.osaka.jp/zaisei/kaikaku-pt/shian/05.pdf>)
- 2) 原田正平, 加藤忠明, 松井 陽, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 前田昌子：新生児マススクリーニング陽性者の長期追跡システムと精度管理・精度保証システムの一元化. 第41回日本小児内分泌学会学術集会(2007) P-146
- 3) 原田正平, 加藤忠明, 松井 陽：わが国の新生児マススクリーニングの新しい外部精度管理システムの構築. 第111回日本小児科学会学術集会(2008) P3-2034